



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 14 726 T2 2004.12.02**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 063 967 B1**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 7/48**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 14 726.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/05408**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 912 453.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/47113**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **23.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **11.02.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.12.2004**

(30) Unionspriorität:

**78158 P                      16.03.1998                      US**

(73) Patentinhaber:

**The Procter & Gamble Company, Cincinnati, Ohio,  
US**

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR  
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BISSETT, Lynn, Donald, Hamilton, US; OBLONG,  
Erich, John, Cincinnati, US**

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNG ZUR REGULIERUNG DES HAUTERSCHEINUNGSBILDES**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen zur Verhinderung oder Behandlung von Hautleiden unter Verwendung von Vitamin-B<sub>3</sub>-Verbindungen und polycyclischen Verbindungen. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Regulierung des Hautzustands.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Zahlreiche Produkte für die persönliche Pflege, die Verbrauchern derzeit zur Verfügung stehen, zielen in erster Linie auf die Verbesserung der Gesundheit und/oder des physischen Aussehens der Haut ab. Unter diesen Hautpflegeprodukten betreffen viele das Hinauszögern, Minimieren oder gar Beseitigen von Hautfalten und anderen histologischen Veränderungen, die typischerweise mit dem Altern der Haut oder mit umweltbedingten Schädigungen der menschlichen Haut verbunden sind. Andere Produkttypen sind für die Verleihung der Feuchthaltewirkung bei trockener Haut, die Vorsehung von Lichtschutz für die an Sonnenlicht exponierte Haut und die Bewirkung der gewünschten Pigmentierungsregulierung, insbesondere das Aufhellen von dunkel gewordener oder hyper- bzw. überpigmentierter Haut, von Nutzen.

**[0003]** Die Haut unterliegt Attacken durch zahlreiche äußere und innere Faktoren. Äußere Faktoren schließen UV-Strahlung (z. B. durch Sonnenstrahlung), Umweltverschmutzung, Wind, Wärme oder Infrarotstrahlung (IR), geringe Feuchtigkeit, harte Tenside, Scheuermittel und dergleichen ein. Innere Faktoren schließen das chronologische Altern und andere biochemische Veränderungen von innerhalb der Haut ein. Ob von außen oder von innen, diese Faktoren führen zu sichtbaren Zeichen von Hautalterung und Umweltschädigung, wie Faltenbildung und andere Formen der Rauigkeit (einschließlich einer erhöhten Porengröße, Abschälung und Hautlinien) und anderen histologischen Veränderungen in Verbindung mit der Hautalterung oder -beschädigung. Für viele Leute sind Hautfalten eine Erinnerung an die zu Ende gehende Jugend. Als eine Folge davon ist die Beseitigung von Falten zu einem boomenden Geschäft in jugendbewußten Gesellschaften geworden. Die Behandlungen reichen von Schönheitscremes und Feuchthaltemitteln bis hin zu verschiedenen Formen der Schönheitschirurgie.

**[0004]** Äußere oder innere Faktoren können zu der Ausdünnung und einer allgemeinen Verschlechterung der Haut führen. Zum Beispiel kommt es mit der fortschreitenden natürlichen Alterung der Haut zu einem Abbau der Zellen und Blutgefäße, die die Haut versorgen. Es kommt ebenfalls zu einer Verflachung der dermalen-epidermalen Übergangszone, die zu einer schwächeren mechanischen Beständigkeit dieser Übergangszone führt; siehe zum Beispiel Oikarinen, "The Aging of Skin: "Chronoaging Versus Photoaging", Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., Bd. 7, SS. 3–4, 1990.

**[0005]** Die PCT-Anmeldung WO 97/39733 und die EP-A-0 052 705 beschreiben topische Zusammensetzungen, die eine Vitamin B-Verbindung enthalten.

**[0006]** Man fand nun heraus, dass topische Zusammensetzungen, die eine Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung enthalten und polycyclische Verbindungen wählen, Vorteile bei der Regulierung des Hautzustands, die früher in dem Fachbereich, welcher den Erfindern der vorliegenden Anmeldung bekannt ist, nicht anerkannt waren. Zum Beispiel regulieren solche Zusammensetzungen die Anzeichen von Hautalterung, insbesondere von sichtbaren und/oder taktilen Diskontinuitäten der Hautstruktur in Verbindung mit gealterter Haut, einschließlich feiner Linien und Falten.

**[0007]** Es ist daher ein Ziel der vorliegenden Erfindung, topische Zusammensetzungen für die prophylaktische und/oder therapeutische Regulierung des Hautzustands von Säugern (insbesondere von menschlicher Haut, ganz besonders von Gesichtshaut) bereitzustellen, die eine Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung und eine polycyclische Verbindung enthalten.

**[0008]** Es ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, topische Zusammensetzungen für die prophylaktische und/oder therapeutische Regulierung von Anzeichen der Hautalterung bei Säugern bereitzustellen, welche eine Vitamin-B<sub>3</sub>-Verbindung und eine polycyclische Verbindung enthalten.

**[0009]** Es ist noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, topische Zusammensetzungen für die prophylaktische und/oder therapeutische Regulierung von sichtbaren und/oder taktilen Diskontinuitäten der Hautstruktur von Säugern, einschließlich von feinen Linien, Falten, vergrößerten Poren, Rauigkeit, Trockenheit und anderen Hautstrukturdiskontinuitäten in Verbindung mit gealterter Haut, bereitzustellen, die eine Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung und eine polycyclische Verbindung enthalten.

**[0010]** Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Vorsehung einer solchen Regulierung unter Verwendung der betreffenden Zusammensetzungen.

**[0011]** Diese und andere Ziele dieser Erfindung werden vor dem Hintergrund der nachstehenden Offenbarung offensichtlich.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0012]** Die vorliegende Erfindung betrifft topische Zusammensetzungen, umfassend:

- (a) eine sichere und wirksame Menge einer Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung;
- (b) eine sichere und wirksame Menge einer polycyclischen Verbindung, gewählt aus der Gruppe bestehend aus:
  - (i) Flavanonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Flavanonen, monosubstituierten Flavanonen und Mischungen hiervon;
  - (ii) Chalkonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Chalkonen, monosubstituierten Chalkonen, disubstituierten Chalkonen, trisubstituierten Chalkonen und Mischungen hiervon;
  - (iii) Flavonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Flavonen, monosubstituierten Flavonen, disubstituierten Flavonen und Mischungen hiervon;
  - (iv) einem oder mehreren Isoflavonen;
  - (v) Cumarinen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Cumarinen, monosubstituierten Cumarinen, disubstituierten Cumarinen und Mischungen hiervon;
  - (vi) Chromonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Chromonen, monosubstituierten Chromonen, disubstituierten Chromonen und Mischungen hiervon;
  - (vii) einem oder mehreren Dicumarolen;
  - (viii) einem oder mehreren Chromanonen;
  - (ix) einem oder mehreren Chromanolen; und
  - (x) Sterolen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stigmasterol, Stigmastanol, Brassicasterol, Campesterol und Mischungen hiervon;
  - (xi) Triterpenoiden, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Betulinsäure, Boswellinsäure und Mischungen hiervon; und
  - (x) Mischungen hiervon; und
- (c) einen dermatologisch annehmbaren Träger für die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung und die polycyclische Verbindung.

**[0013]** Die vorliegende Erfindung betrifft weiter Verfahren zur Behandlung und Regulierung des Hautzustands unter Verwendung von topischen Zusammensetzungen.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

**[0014]** Alle hierin verwendeten Prozentangaben und Verhältnisangaben sind auf das Gewicht der gesamten Zusammensetzung bezogen und alle Messungen erfolgen bei 25°C, wenn nichts anderes angegeben ist.

**[0015]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können die hierin beschriebenen wesentlichen sowie optionalen Bestandteile und Komponenten umfassen, im Wesentlichen aus diesen bestehen, oder aus diesen bestehen. Wie hierin verwendet, bedeutet "bestehend im Wesentlichen aus", dass die Zusammensetzung oder Komponente zusätzliche Bestandteile einschließen kann, aber nur, wenn die zusätzlichen Bestandteile nicht wesentlich die grundlegenden und neuen Charakteristika der beanspruchten Zusammensetzungen oder Verfahren verändern.

**[0016]** Der Ausdruck "topische Anwendung", wie hierin verwendet, bedeutet das Aufbringen oder Verteilen der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung auf die Oberfläche der Haut.

**[0017]** Der Ausdruck "dermatologisch annehmbar", wie hierin verwendet, bedeutet, dass die so beschriebenen Zusammensetzungen oder Komponenten davon für die Verwendung in Kontakt mit der menschlichen Haut ohne übermäßige Toxizität, Inkompatibilität, Instabilität, allergische Reaktion und dergleichen geeignet sind.

**[0018]** Der Ausdruck "sichere und wirksame Menge", wie hierin verwendet, bedeutet eine Menge einer Verbindung oder Zusammensetzung, die ausreichend ist, um in signifikanter Weise einen positiven Nutzen herbeizuführen, vorzugsweise den Nutzen eines positiven Hautaussehens oder Anfühlens, unabhängig davon einschließlich der hierin offenbarten Vorteile, die aber niedrig genug ist, um ernste Nebenwirkungen zu vermei-

den, d. h. um ein vernünftiges Nutzen-Risiko-Verhältnis innerhalb des Umfangs einer zuverlässigen Bewertung durch einen Fachmann vorzusehen.

**[0019]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind nützlich für die topische Anwendung und für die Regulierung des Hautzustands, einschließlich sichtbarer und/oder taktiler Diskontinuitäten in der Haut (insbesondere der Hautoberfläche; solche Diskontinuitäten sind allgemein unerwünscht). Solche Diskontinuitäten können durch innere und/oder äußere Faktoren herbeigeführt oder verursacht werden und schließen die hierin beschriebenen Anzeichen von Hautalterung ein. "Regulieren des Hautzustands" schließt das prophylaktische Regulieren und/oder das therapeutische Regulieren des Hautzustands, einschließlich sichtbarer und/oder taktiler Diskontinuitäten in der Haut, ein, wie, ohne darauf beschränkt zu sein, das Regulieren sichtbarer und/oder taktiler Diskontinuitäten in der Hautstruktur, das Vermindern der postentzündlichen Überpigmentierung, die Regulierung der nicht Melamin-bedingten Verfärbung der Haut, das Regulieren der Feuchthalte- und Sperrschichteigenschaften der Haut, das Regulieren der Differenzierung der Epidermis der Haut, das Regulieren des Abschälens der Haut, das Verdicken der Haut zur Verminderung von Hautatrophie, das Regulieren der Hautelastizität, das Vermindern von fettiger Haut, das Regulieren von Zellulitis bei der Haut, das Regulieren von Pruritus bzw. Juckreiz in der Haut, das Fördern der Wundheilung bei der Haut, das Schützen der Haut vor Umweltattacken und das Regulieren von Hautentzündungen ein. Wie hierin verwendet, schließt das prophylaktische Regulieren des Hautzustands das Verlangsamen, Minimieren und/oder Verhindern von sichtbaren und/oder taktilen Diskontinuitäten in der Haut ein. Wie hierin verwendet, schließt das therapeutische Regulieren des Hautzustands das Verbessern, z. B. Vermindern, Minimieren und/oder Beseitigen von Diskontinuitäten in der Haut ein. Das Regulieren des Hautzustands beinhaltet das Verbessern des Hautaussehens und/oder des Anfühlens.

**[0020]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind nützlich für die Regulierung von Anzeichen von Hautalterung, noch spezieller von sichtbaren und/oder taktilen Diskontinuitäten in der Hautstruktur in Verbindung mit dem Altern. "Regulieren der Anzeichen von Hautalterung" schließt das prophylaktische Regulieren und/oder therapeutische Regulieren von einem oder mehreren solcher Anzeichen ein (desgleichen schließt das Regulieren eines bestimmten Anzeichens von Hautalterung, z. B. Linien, Falten oder Poren, das prophylaktische Regulieren und/oder therapeutische Regulieren des Anzeichens ein.) Wie hierin verwendet, schließt das prophylaktische Regulieren solcher Anzeichen das Verlangsamen, Minimieren und/oder Verhindern der Anzeichen von Hautalterung ein. Wie hierin verwendet, schließt das therapeutische Regulieren solcher Anzeichen das Verbessern, z. B. Vermindern, Minimieren und/oder Beseitigen von Anzeichen der Hautalterung ein.

**[0021]** "Anzeichen von Hautalterung" schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, alle äußerlich sichtbaren und durch Tasten wahrnehmbaren Manifestationen sowie jegliche anderen Makro- oder Mikroauswirkungen infolge der Hautalterung. Solche Anzeichen können durch innere Faktoren oder äußere Faktoren herbeigeführt oder verursacht werden, z. B. das chronologische Altern und/oder Umweltattacken (z. B. Sonnenlicht, UV, Rauch, Ozon, Verunreinigungen, Stress etc.). Diese Anzeichen können aus Prozessen herrühren, welche die Entwicklung von strukturellen Diskontinuitäten einschließen, aber nicht darauf beschränkt sind, wie Falten, einschließlich sowohl feiner oberflächlicher Falten als auch grober tiefer Falten, Hautlinien, Gesichtslinien durch Stirnrunzeln, Gesichtsausdruckslinien, Rhytide, Dermatoheliosis, Lichtschaden, vorzeitige Hautalterung, Furchen, Erhebungen, Narben, große Poren (z. B. verbunden mit adnexalen Strukturen, wie Schweißdrüsenkanälen, Talgdrüsen oder Haarfollikeln), "Orangenschalen"-Hautaussehen, Trockenheit, Schuppigkeit, Bröcklichkeit und/oder andere Formen von Hautunebenheiten oder Rauigkeit; Schönheitsfehler bzw. Hautunreinheiten, wie Akne, Pickel, Ausschläge; Probleme mit überschüssigem Hautfett, wie eine Überproduktion von Talg, Fettigkeit, Gesichtsglanz, Fundamentdurchbruch; abnormaler Abschilferung (oder Abschälung) oder abnormale epidermale Differenzierung (z. B. abnormaler Hautumsatz), wie Schuppigkeit, Bröcklichkeit, Keratosen, Hyperkeratinisierung; unzureichende Hautbefeuchtung (oder Hydratation bzw. Wasseranlagerung), wie durch Beschädigungen der Hautsperrschicht, umweltbedingte Trockenheit verursacht; Verlust an Hautelastizität (Verlust und/oder Inaktivierung von funktionellem Hautelastin), wie Elastose, Herab- bzw. Durchhängen (einschließlich Geschwollenheit im Augenbereich und den Kinnbacken), Verlust an Hautfestigkeit, Verlust an Hautstraffheit, Verlust des Hautzurückspringens durch Verformung; nicht Melamin-bedingte Hautverfärbung, wie (einschließlich Ringe unter den Augen), Fleckenbildung (z. B. ungleiche Pigmentierung oder Rotfärbung infolge von z. B. Rosacea), Blässe (blasse Farbe), durch Telangiektasie oder Spinnengefäße verursachte Verfärbung; Melamin-bedingte überpigmentierte (oder ungleichmäßig pigmentierte) Hautregionen, wie Altersflecken (Leberflecken, braune Flecken) und Sommersprossen; postentzündliche Überpigmentierung, wie jene, die im Anschluss an einen entzündlichen Vorfall auftritt (z. B. als eine Akneverletzung, eingewachsenes Haar, Insekten-/Spinnenbiss oder -stich, Kratzer, Schnitt, Wunde, Abrieb und dergleichen); und Atrophie, wie, aber nicht beschränkt auf, jene in Verbindung mit dem Altern oder Steroidgebrauch; anderen histologischen oder mikroskopischen Veränderungen der Hautkomponenten, wie Grundsubstanz (z. B. Hyaluronsäure, Glycosaminogly-

cane etc.), Kollagen-Zusammenbruch und strukturelle Veränderungen oder Abnormalitäten (z. B. Veränderungen des Stratum corneum, der Dermis, Epidermis, des Hautgefäßsystems, wie Telangiektasie oder Spinnengefäße); Gewebereaktionen auf Attacken, wie Jucken oder Pruritus bzw. Juckreiz; und Veränderungen der darunter liegenden Gewebe (z. B. subkutanes Fett, Zellulitis, Muskeln, Trabeculae, Septae und dergleichen), insbesondere von den nahe der Haut gelegenen.

**[0022]** Es versteht sich, dass die vorliegende Erfindung nicht auf die Regulierung der obenstehend genannten "Anzeichen der Hautalterung" beschränkt sein soll, die infolge von Mechanismen in Verbindung mit der Hautalterung entstehen, doch es soll die Regulierung der besagten Anzeichen unabhängig von dem Ursprungsmechanismus eingeschlossen werden. Wie hierin verwendet, soll "Regulieren des Hautzustands" die Regulierung solcher Anzeichen unabhängig von dem Ursprungsmechanismus einschließen.

**[0023]** Die vorliegende Erfindung ist besonders nützlich für die therapeutische Regulierung sichtbarer und/oder taktiler Diskontinuitäten bei der Hautstruktur von Säugern, einschließlich Strukturdiskontinuitäten in Verbindung mit der Hautalterung. Wie hierin verwendet, schließt das therapeutische Regulieren solcher Diskontinuitäten das Verbessern, z. B. das Vermindern, Minimieren und/oder Beseitigen von sichtbaren und/oder taktilen Diskontinuitäten in der Struktur der Haut eines Säugers ein, um dadurch für ein verbessertes Hautaussehen und/oder -Anfühlen zu sorgen, z. B. ein glatteres, gleichmäßigeres Aussehen und/oder Anfühlen. Solche sichtbaren und/oder taktilen Diskontinuitäten der Hautstruktur schließen Furchen, Erhebungen, Poren, feine Linien, Falten, Schuppen, Hautschuppen bzw. -fetzen und/oder andere Formen der strukturellen Unebenheit oder Rauigkeit in Verbindung mit der Hautalterung ein. Zum Beispiel werden die Länge, Tiefe und/oder andere Dimensionen von Linien und/oder Falten verringert, der scheinbare Durchmesser von Poren nimmt ab oder die scheinbare Höhe von Gewebe nähert sich in unmittelbarer Nähe von Porenöffnungen derjenigen der interadnexalen Haut an.

**[0024]** Die vorliegende Erfindung ist auch besonders nützlich für die prophylaktische Regulierung sichtbarer und/oder taktiler Diskontinuitäten in der Hautstruktur von Säugern, einschließlich der Strukturdiskontinuitäten in Verbindung mit der Hautalterung. Wie hierin verwendet, schließt die prophylaktische Regulierung solcher Diskontinuitäten das Hinauszögern, Minimieren und/oder Verhindern von sichtbaren und/oder taktilen Diskontinuitäten in der Struktur der Haut von Säugern ein, um dadurch für ein verbessertes Hautaussehen und/oder -Anfühlen zu sorgen, z. B. ein glatteres, gleichmäßigeres Aussehen und/oder Anfühlen.

**[0025]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind auch zur Beschleunigung der Abschälung oder Abschilferung oder des Umsatzes, bzw. des Stoffwechsels der Haut nützlich. Ohne an eine Theorie gebunden oder dadurch eingeschränkt sein zu wollen, nimmt man an, dass die Zusammensetzungen, welche die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung, insbesondere Niacinamid, enthalten, den Energiezustand von Zellen, welche die Hautabschälung regulieren, stärken, was zur Normalisierung der Differenzierung der Epidermis, der Keratinisierung und des Stoffwechsels führt.

**[0026]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind noch weiter für die Feuchthaltung der Haut nützlich. Ohne an eine Theorie gebunden oder durch diese eingeschränkt sein zu wollen, nimmt man an, dass die Zusammensetzungen, welche die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung enthalten, insbesondere Niacinamid und/oder Tocopherolnicotinat, die Hautbefeuchtung oder Hydratation durch mehrere unterschiedliche Mechanismen verbessern. Ein Mechanismus beinhaltet die Wirkung von Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen auf natürliche Feuchthaltefaktoren. Natürliche Feuchthaltefaktoren schließen die Wasser bindenden, metabolischen Nebenprodukte von Hautproteinen, insbesondere von Filaggrin, ein. Man nimmt an, dass Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen den Anteil der obenstehend genannten Hautproteine erhöhen, wodurch der Anteil der natürlichen Feuchthaltefaktoren und somit die Feuchthaltung erhöht wird. Ein weiterer Mechanismus beinhaltet die Wirkung von Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen auf den Anteil und/oder das Molekulargewicht von Keratinproteinen im Stratum corneum. Diese Proteine binden Wasser und unterstützen die Vorsehung von Flexibilität bei der Corneum-Zellschicht. Ein erhöhter Keratin-Anteil erhöht somit die Konzentration an Feuchtigkeit bindenden Proteinen, was zu einer verbesserten Hautbefeuchtung führt. Der Grad der erzielten Hautbefeuchtung oder die erreichte Stratum corneum-Flexibilität als eine Folge der Hydratation steht auch mit dem Typ des vorhandenen Keratins in Zusammenhang. Reife Stratum corneum-Zellschichten enthalten Keratinproteine mit einem höheren Molekulargewicht als jene, die in den lebensfähigen epidermalen Zellschichten vorzufinden sind. Diese Keratine mit einem höheren Molekulargewicht (z. B. Keratine mit einem Molekulargewicht von etwa 67.000) tendieren dazu, mehr Wasser zu binden und/oder für eine größere Flexibilität des Stratum corneum zu sorgen. Man nimmt an, dass Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen die Produktion dieser Keratine mit einem höheren Molekulargewicht stimulieren. Ein dritter Mechanismus beinhaltet die Wirkung von Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen auf den Anteil von Involucrin und desmosomalen Proteinen. Involucrin ist ein Proteinvorläufer der Zellhülle des Stratum corneum, welche die Keratinproteine

und natürlichen Feuchthaltefaktoren umhüllt. Desmosomale Proteine stehen in enger Verbindung mit der Zelloberfläche des Stratum corneum und unterstützen das Verbinden der Stratum corneum-Zellen. Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen erhöhen den Anteil von Involucrin und desmosomalen Proteinen. Erhöhte Involucrin- und die desmosomalen Proteinanteile erhöhen und verstärken die Corneum-Zelloberfläche, was zur Verlangsamung der Dehydratation der umhüllten Keratine und natürlichen Feuchthaltefaktoren und dadurch zu einer Verbesserung der Hautbefeuchtung beiträgt.

**[0027]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, einschließlich der essentiellen und optionalen Komponenten davon, werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

#### Essentielle Komponenten

##### Vitamin B<sub>3</sub>-Komponente

**[0028]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen eine sichere und wirksame Menge einer natürlichen oder synthetischen Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen vorzugsweise etwa 0,01% bis etwa 50%, stärker bevorzugt etwa 0,1% bis etwa 40%, noch stärker bevorzugt etwa 1% bis etwa 20%, und noch stärker bevorzugt etwa 1% bis etwa 10%, am meisten bevorzugt etwa 1% bis etwa 5% der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung.

**[0029]** Wie hierin verwendet, bedeutet "Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung" eine Verbindung der Formel:



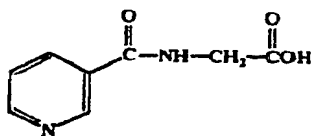
worin R für -CONH<sub>2</sub> (d. h. Niacinamid), -COOH (d. h. Nicotinsäure) oder -CH<sub>2</sub>OH (d. h. Nicotinyalkohol); Derivate davon; und Salze von irgendwelchen der Vorgenannten steht.

**[0030]** Beispielhafte Derivate der vorgenannten Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen schließen Nicotinsäureester, einschließlich nicht-vasodilatatorischer Ester von Nicotinsäure, Nicotinylaminoinsäuren, Nicotinyalkoholester von Carbonsäuren, Nicotinsäure-N-oxid und Niacinamid-N-oxid, ein.

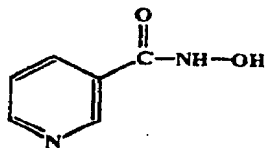
**[0031]** Geeignete Ester von Nicotinsäure schließen Nicotinsäureester von C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>-, vorzugsweise C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-, stärker bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoholen ein. Die Alkohole sind geeigneter Weise geradkettig oder verzweigt, cyclisch oder acyclisch, gesättigt oder ungesättigt (einschließlich aromatisch), und substituiert oder unsubstituiert. Die Ester verursachen vorzugsweise keine Rötung. Wie hierin verwendet, bedeutet "keine Rötung verursachend", dass der Ester nicht üblicherweise eine sichtbare Flushing- bzw. eine Rötung verursachende Response nach der Aufbringung auf die Haut bei den betreffenden Zusammensetzungen ergibt (die Mehrheit der allgemeinen Bevölkerung würde keine sichtbare Flushing-Response erfahren, obwohl solche Verbindungen eine für das bloße Auge nicht sichtbare Vasodilatation verursachen können). Alternativ könnte ein Nicotinsäurematerial, das bei höheren Dosierungen eine Rötung verursacht, in einer niedrigeren Dosis verwendet werden, bei welcher eine Rötung verursachende Response nicht auftritt. Keine Rötung verursachende Ester von Nicotinsäure schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, Tocopherolnicotinat und Inositolhexanicotinat; Tocopherolnicotinat ist bevorzugt.

**[0032]** Andere Derivate der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung sind Derivate von Niacinamid, die aus der Substitution von einem oder mehreren der Amidgruppenwasserstoffe resultieren. Nichteinschränkende Beispiele von Derivaten von Niacinamid, die hierin von Nutzen sind, schließen Nicotinylaminoinsäuren, abgeleitet beispielsweise aus der Umsetzung einer aktivierten Nicotinsäureverbindung (z. B. Nicotinsäureazid oder Nicotinylnchlorid) mit einer Aminosäure und Nicotinyalkoholester von organischen Carbonsäuren (z. B. C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>) ein. Spezifische Beispiele solcher Derivate schließen Nicotinursäure und Nicotinyhydroxamsäure ein, welche die nachstehenden chemischen Strukturen besitzen:

##### Nicotinursäure



## Nicotinyhydroxamsäure



**[0033]** Beispielhafte Nicotinyalkoholester schließen Nicotinyalkoholester der Carbonsäuren Salicylsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Palmitinsäure und dergleichen ein. Andere nichteinschränkende Beispiele für Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen, die hierin nützlich sind, sind 2-Chlornicotinamid, 6-Aminonicotinamid, 6-Methylnicotinamid, n-Methylnicotinamid, n,n-Diethylnicotinamid, n-(Hydroxymethyl)-nicotinamid, Chinolinsäureimid, Nicotinilid, n-Benzylnicotinamid, n-Ethylnicotinamid, Nifenazon, Nicotinaldehyd, Isonicotinsäure, Methylisonicotinsäure, Thionicotinamid, Nialamid, 1-(3-Pyridylmethyl)-harnstoff, 2-Mercaptonicotinsäure, Nicomol und Niaprazin.

**[0034]** Beispiele für die obenstehenden Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen sind im Fachbereich allgemein bekannt und sind kommerziell von einer Reihe von Quellen verfügbar, z. B. der Sigma Chemical Company (St.-Louis, MO); ICN Biomedicals, Inc. (Irvin, CA) und Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI).

**[0035]** Eine oder mehrere Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen können hierin verwendet werden. Bevorzugte Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindungen sind Niacinamid und Tocopherolnicotinat. Niacinamid ist stärker bevorzugt.

**[0036]** Sofern verwendet, sind Salze, Derivate und Salzderivate von Niacinamid vorzugsweise jene mit im Wesentlichen derselben Wirksamkeit wie Niacinamid bei den hierin beschriebenen Verfahren zur Regulierung des Hautzustands.

**[0037]** Salze der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung sind ebenfalls von Nutzen hierin. Nicht-einschränkende Beispiele von Salzen der hierin nützlichen Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung schließen organische oder anorganische Salze, wie anorganische Salze mit anionischer anorganischer Spezies (z. B. Chlorid, Bromid, Iodid, Carbonat, vorzugsweise Chlorid) und organische Carbonsäuresalze (einschließlich Mono-, Di- und Tri-C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-carbonsäuresalze, z. B. Acetat, Salicylat, Glycolat, Lactat, Malat, Citrat, vorzugsweise Monocarbonsäuresalze, wie Acetat) ein. Diese und andere Salze der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung können leicht durch den Fachmann hergestellt werden, zum Beispiel wie von W. Wenner, "The Reaction of L-Ascorbic and D-Isoascorbic Acid with Nicotinic Acid and Its Amide" (Die Umsetzung von L-Ascorbin- und D-Isoascorbinsäure mit Nicotinsäure und deren Amid), J. Organic Chemistry, Bd. 14, 22-26 (1949), beschrieben. Wenner beschreibt die Synthese des Ascorbinsäuresalzes von Niacinamid.

**[0038]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Ringstickstoff der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung im Wesentlichen chemisch frei (z. B. ungebunden und/oder ungehindert) oder wird nach der Abgabe an die Haut im Wesentlichen chemisch frei ("chemisch frei" wird im Folgenden alternativ als "unkomplexiert" bezeichnet). Stärker bevorzugt ist die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung im Wesentlichen unkomplexiert. Daher ist, falls die Zusammensetzung die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung in einem Salz oder einer anderweitigen komplexierten Form enthält, ein solcher Komplex vorzugsweise in erheblichem Umfang umkehrbar, stärker bevorzugt im Wesentlichen reversibel nach der Abgabe der Zusammensetzung an die Haut. Zum Beispiel sollte ein derartiger Komplex bei einem pH-Wert von etwa 5,0 bis etwa 6,0 im Wesentlichen umkehrbar sein. Eine derartige Umkehrbarkeit lässt sich leicht durch einen Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet bestimmen.

**[0039]** Stärker bevorzugt ist die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung im Wesentlichen unkomplexiert in der Zusammensetzung vor der Abgabe an die Haut. Beispielhafte Methoden zur Minimierung oder Verhinderung der Bildung unerwünschter Komplexe schließen das Weglassen von Materialien ein, die im Wesentlichen irreversible oder andere Komplexe mit der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung bilden, die pH-Einstellung, die Einstellung der Ionenstärke, die Verwendung von Tensiden und die Formulierung, in welcher die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung und Materialien, welche damit einen Komplex bilden, in unterschiedlichen Phasen vorliegen, ein. Solche Methoden liegen klar innerhalb des Kenntnisgrades einem Durchschnittsfachmanns auf dem Gebiet.

**[0040]** Mithin enthält in einer bevorzugten Ausführungsform die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung eine begrenzte Menge der Salzform und ist stärker bevorzugt im Wesentlichen frei von Salzen einer Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung. Vorzugsweise enthält die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung weniger als etwa 50% eines solchen Salzes, und ist stärker bevorzugt im Wesentlichen frei von der Salzform. Die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung in den Zusammensetzungen hiervon mit ei-

nem pH-Wert von etwa 4 bis etwa 7 enthalten typischerweise weniger als etwa 50% der Salzform.

**[0041]** Die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung kann als das im Wesentlichen reine Material eingeschlossen werden, oder als ein Extrakt, der durch geeignete physikalische und/oder chemische Isolierung von natürlichen (z. B. pflanzlichen) Quellen erhalten wird. Die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung ist vorzugsweise praktisch rein, stärker bevorzugt im Wesentlichen rein.

#### Polycyclische Verbindungen

**[0042]** Ebenfalls essentiell für die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung ist eine polycyclische Verbindung, gewählt aus der Gruppe bestehend aus ausgewählten Flavonoiden, Triterpenoiden (auch als Saponine bezeichnet), Sterolen und Mischungen davon.

**[0043]** Flavonoide werden in breitem Umfang in den US-Patenten 5 686 082 und 5 686 367 offenbart. Für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignete Flavonoide sind Flavanone, gewählt aus der Gruppe bestehend aus unsubstituierten Flavanonen, monosubstituierten Flavanonen und Mischungen davon; Chalkone, gewählt aus der Gruppe bestehend aus unsubstituierten Chalkonen, monosubstituierten Chalkonen, disubstituierten Chalkonen, trisubstituierten Chalkonen und Mischungen davon; Flavone, gewählt aus der Gruppe bestehend aus unsubstituierten Flavonen, monosubstituierten Flavonen, disubstituierten Flavonen und Mischungen davon; ein oder mehrere Isoflavone; Cumarine, gewählt aus der Gruppe bestehend aus unsubstituierten Cumarinen, monosubstituierten Cumarinen, disubstituierten Cumarinen und Mischungen davon; Chromone, gewählt aus der Gruppe bestehend aus unsubstituierten Chromonen, monosubstituierten Chromonen, disubstituierten Chromonen und Mischungen davon, ein oder mehrere Dicumarole; ein oder mehrere Chromanone; ein oder mehrere Chromanole; Isomere (z. B. cis/trans-Isomere) davon; und Mischungen davon. Mit dem Ausdruck "substituiert", wie hierin verwendet, sind Flavonoide, bei welchen ein oder mehrere Wasserstoffatome des Flavonoids unabhängig durch Hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, O-Glycosid und dergleichen oder eine Mischung dieser Substituenten ersetzt wurden, gemeint.

**[0044]** Beispiele für geeignete Flavonoide schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf, unsubstituiertes Flavanon, Monohydroxyflavanone (z. B. 2'-Hydroxyflavanon, 6-Hydroxyflavanon, 7-Hydroxyflavanon etc.), Monoalkoxyflavanone (z. B. 5-Methoxyflavanon, 6-Methoxyflavanon, 7-Methoxyflavanon, 4'-Hydroxyflavanon etc.), unsubstituiertes Chalkon (besonders unsubstituiertes trans-Chalkon), Monohydroxychalkone (z. B. 2'-Hydroxychalkon, 4'-Hydroxychalkon etc.), Dihydroxychalkone (z. B. 2',4'-Dihydroxychalkon, 2',4'-Dihydroxychalkon, 2,2'-Dihydroxychalkon, 2',3'-Dihydroxychalkon, 2',5'-Dihydroxychalkon etc.) und Trihydroxychalkone (z. B. 2',3',4'-Trihydroxychalkon, 4,2',4'-Trihydroxychalkon, 2,2',4'-Trihydroxychalkon etc. ...), unsubstituiertes Flavon, 7,2'-Dihydroxyflavon, 3',4'-Dihydroxynaphthoflavon, 4'-Hydroxyflavon, 5,6-Benzoflavon und 7,8-Benzoflavon, unsubstituiertes Isoflavon, Daidzein (7,4'-Dihydroxyisoflavon), 5,7-Dihydroxy-4'-methoxyisoflavon, Sojaflavone (eine aus Soja extrahierte Mischung), unsubstituiertes Cumarin, 4-Hydroxycumarin, 7-Hydroxycumarin, 6-Hydroxy-4-methylcumarin, unsubstituiertes Chromon, 3-Formylchromon, 3-Formyl-6-isopropylchromon, unsubstituiertes Dicumarol, unsubstituiertes Chromanon, unsubstituiertes Chromanol und Mischungen davon.

**[0045]** Bevorzugt für die hierin beschriebene Verwendung sind unsubstituiertes Flavanon, Methoxyflavanone, unsubstituiertes Chalkon, 2',4'-Dihydroxychalkon und Mischungen davon. Am meisten bevorzugt sind unsubstituiertes Flavanon, unsubstituiertes Chalkon (insbesondere das trans-Isomer) und Mischungen davon.

**[0046]** Diese können synthetische Materialien sein oder als Extrakte von natürlichen Quellen (z. B. Pflanzen) erhalten werden. Das Material aus natürlichen Quellen kann auch weiter derivatisiert werden (z. B. ein Ester- oder Etherderivat, hergestellt im Anschluss an die Extraktion von einer natürlichen Quelle).

**[0047]** Mischungen der obenstehenden Flavonoidverbindungen können ebenfalls verwendet werden.

**[0048]** Die hierin nützlichen Triterpenoide sind ebenfalls im Fachbereich wohlbekannt und sind in den US-Patenten 5 679 828; 5 643 884; 5 629 351; 5 529 769; und 5 064 823 beschrieben. Bevorzugte Triterpenoide schließen Betulinsäure, Boswellinsäure und Mischungen davon ein.

**[0049]** In der vorliegenden Erfindung nützliche Sterole sind in den US-Patenten 5 665 366; 4 883 659; und 4 224 319 beschrieben. Bevorzugte Sterole schließen Stigmastanol, Stigmasterol, Brassicasterol, Campesterol und Mischungen davon ein.

**[0050]** Mischungen der obenstehenden polycyclischen Verbindungen können ebenfalls verwendet werden.



**[0051]** Die hierin beschriebenen polycyclischen Verbindungen liegen vorzugsweise in der vorliegenden Erfindung in Konzentrationen von etwa 0,01% bis etwa 20%, stärker bevorzugt von etwa 0,1% bis etwa 10%, und am meisten bevorzugt von etwa 0,1% bis etwa 5% vor.

**[0052]** Polycyclische Verbindungen, die hierin von Nutzen sind, sind kommerziell von einer Reihe von Quellen, z. B. Indofine Chemical Company, Inc. (Somerville, New Jersey), Steraloids, Inc. (Wilton, New Hampshire) und Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, Wisconsin) verfügbar.

#### Träger

**[0053]** Ein weiterer essentieller Bestandteil der vorliegenden Erfindung ist ein dermatologisch annehmbarer Träger. Der Ausdruck "dermatologisch annehmbarer Träger", wie hierin verwendet, bedeutet, dass der Träger für die topische Aufbringung auf die Haut geeignet ist, gute ästhetische Eigenschaften besitzt, mit den Wirkstoffen der vorliegenden Erfindung und jeglichen anderen Komponenten kompatibel ist und keine ungünstigen Sicherheits- oder Toxizitätsprobleme verursacht. Eine sichere und wirksame Menge des Trägers beträgt von etwa 50% bis etwa 99,99%, vorzugsweise von etwa 99,9% bis etwa 80%, stärker bevorzugt von etwa 98% bis etwa 90%, am meisten bevorzugt von etwa 95% bis etwa 90% der Zusammensetzung.

**[0054]** Der Träger kann in einer großen Vielzahl an Formen vorliegen. Zum Beispiel sind Emulsionsträger, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Öl-in-Wasser-, Wasser-in-Öl-, Wasser-in-Öl-in-Wasser- und Öl-in-Wasser-in-Silikon-Emulsionen hierin von Nutzen. Diese Emulsionen können einen weiten Bereich an Viskositäten abdecken, z. B. von etwa 100 cps bis etwa 200.000 cps. Diese Emulsionen können auch in der Form von Sprays unter Verwendung entweder von mechanischen Pumpbehältern oder unter Druck gesetzten Aerosolbehältern unter Verwendung herkömmlicher Treibmittel abgegeben werden. Diese Träger können auch in der Form eines Aufbauschaums abgegeben werden. Andere geeignete topische Träger schließen wasserfreie flüssige Lösungsmittel, wie Öle, Alkohole und Silikone (z. B. Mineralöl, Ethanol, Isopropanol, Dimethicon, Cyclomethicon und dergleichen); flüssige Einzelphasen-Lösungsmittel auf wässriger Basis (z. B. hydroalkoholische Lösungsmittelsysteme); und verdickte Versionen dieser wasserfreien und wasserbasierten Einzelphasen-Lösungsmittel ein (z. B. wo die Viskosität des Lösungsmittels erhöht wurde zur Bildung einer Festsubstanz oder einer halbfesten Substanz durch die Zugabe von geeigneten Gummen, Harzen, Wachsen, Polymeren, Salzen und dergleichen). Beispiele für topische Trägersysteme, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, sind in den nachfolgenden vier Referenzen beschrieben. "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, Bd. 105, SS. 122–139 (Dezember 1990); "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, Bd. 102, SS. 117–136 (März 1987); US-Patent Nr. 4 960 764 von Figueroa et al., erteilt am 2. Oktober 1990; und US-Patent Nr. 4 254 105 von Fukuda et al., erteilt am 3. März 1981.

**[0055]** Die Träger der vorliegenden Erfindung können etwa 50 bis etwa 99 Gew.-% der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, vorzugsweise etwa 75% bis etwa 99%, und am meisten bevorzugt etwa 85% bis etwa 95%, umfassen.

**[0056]** Bevorzugte kosmetisch und/oder pharmazeutisch annehmbare topische Träger schließen hydroalkoholische Systeme und Öl-in-Wasser-Emulsionen ein. Wenn der Träger ein hydroalkoholisches System ist, kann der Träger etwa 0% bis etwa 99% Ethanol, Isopropanol oder Mischungen davon, und etwa 1% bis etwa 99% Wasser umfassen. Stärker bevorzugt ist ein Träger, welcher etwa 5% bis etwa 60% Ethanol, Isopropanol oder Mischungen davon, und etwa 40% bis etwa 95% Wasser umfasst. Besonders bevorzugt ist ein Träger, welcher etwa 20% bis etwa 50% Ethanol, Isopropanol oder Mischungen davon und etwa 50% bis etwa 80% Wasser umfasst. Wenn der Träger eine Öl-in-Wasser-Emulsion ist, kann der Träger irgendeinen der üblichen Arzneimittelträgerbestandteile zur Herstellung dieser Emulsionen einschließen. Eine ausführlichere Erläuterung der geeigneten Träger ist in dem US-Patent 5 605 894 von Blank et al., und dem US-Patent 5 681 852 von Bissett zu finden, die beide hierin durch den Bezug in ihrer Gesamtheit eingeschlossen sind.

#### Optionale Komponenten

**[0057]** Die Hautregulierungszusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können wahlweise zusätzliche Haut-Wirkstoffe umfassen. Nicht-einschränkende Beispiele solcher Haut-Wirkstoffe schließen Hydroxysäuren, wie Salicylsäure; Abschälungs- oder Abschilferungsmittel, wie zwitterionische Tenside; Sonnenschutzmittel, wie 2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat, 4,4'-t-Butyl-methoxydibenzoylmethan, Octocrylen, Phenylbenzimidazolsulfonsäure; Sonnenblocker, wie Zinkoxid und Titandioxid; entzündungshemmende Mittel; Antioxidationsmittel/Radikalfänger, wie Tocopherol und Ester davon; Metallkomplexbildner, insbesondere Eisenkomplexbildner; Retinoide, wie Retinol, Retinylpalmitat, Retinylacetat, Retinylpropionat und Retinal; N-Acetyl-L-cystein und De-

riate davon; Hydroxysäuren, wie Glykolsäure; Ketosäuren, wie Pyruvinsäure; Benzofuranderivate; Enthaarungsmittel (z. B. Sulfhydrylverbindungen); Hautaufheller (z. B. Arbutin, Kojisäure, Hydrochinon, Ascorbinsäure und Derivate, wie Ascorbylphosphatsalze, Plazentaextrakt und dergleichen); Antizellulitismittel (z. B. Koffein, Theophyllin); Feuchthaltemittel; antimikrobielle Mittel; Antiandrogene; und Hautschutzmittel ein. Mischungen aus irgendwelchen der obenstehend genannten Haut-Wirkstoffe können ebenfalls verwendet werden. Eine ausführlichere Beschreibung dieser Wirkstoffe ist in dem US-Patent 5 605 894 von Blank et al. zu finden. Bevorzugte Haut-Wirkstoffe schließen Hydroxysäuren, wie Salicylsäure, Sonnenschutzmittel, Antioxidationsmittel und Mischungen davon ein.

**[0058]** Andere herkömmliche Hautpflegeprodukt-Additive können ebenfalls in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sein. Zum Beispiel können Harnstoff, Guanidin, Glycerol, Petrolatum, Mineralöl, Zuckerester und Polyester, Polyolefine, Methylisostearat, Ethylisostearat, Cetylricinoleat, Isononylisononanoat, Isohexadecan, Lanolin, Lanolinester, Cholesterol, Pyrrolidoncarbonsäure/-salz (PCA), Trimethylglycin (Betain), Tranexaminsäure, Aminosäuren (z. B. Serin, Alanin, Threonin, Histidin) und/oder ihre Salze, Panthenol und dessen Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure, Elastin, Hydrolysate, Primelöl, Jojobaöl, epidermaler Wachstumsfaktor, Sojabohnensaponine, Mucopolysaccharide und Mischungen davon verwendet werden. Andere geeignete Additive oder Haut-Wirkstoffe werden noch ausführlicher in der PCT-Anmeldung WO 97/39733, veröffentlicht am 30. Oktober 1997, von Oblong et al., erläutert.

#### Herstellung von Zusammensetzungen

**[0059]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden allgemein durch herkömmliche Verfahren, wie sie im Fachbereich der Erzeugung von topischen Zusammensetzungen bekannt sind, hergestellt. Solche Verfahren beinhalten typischerweise das Mischen von Bestandteilen in einem oder mehreren Schritten zu einem relativ gleichmäßigen Zustand, mit oder ohne Erwärmen, Kühlen, der Anwendung von Vakuum und dergleichen.

#### Verfahren zur Regulierung des Hautzustands

**[0060]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind nützlich für die Regulierung des Zustands von Säugetierhaut (insbesondere der menschlichen Haut, noch spezieller der menschlichen Gesichtshaut), einschließlich sichtbarer und/oder taktiler Diskontinuitäten in der Haut, Anzeichen von Hautalterung und sichtbarer und/oder taktiler Diskontinuitäten in der Haut in Verbindung mit der Hautalterung (einschließlich feiner Linien, Falten, großer Poren, Oberflächenrauhigkeit, Trockenheit und anderer Strukturdiskontinuitäten in Verbindung mit gealterter Haut). Eine solche Regulierung schließt die prophylaktische und therapeutische Regulierung ein.

**[0061]** Das Regulieren des Hautzustands beinhaltet das topische Aufbringen einer sicheren und wirksamen Menge einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung auf die Haut. Die Menge der Zusammensetzung, die aufgebracht wird, die Häufigkeit der Aufbringung und der Zeitraum der Anwendung variieren stark in Abhängigkeit von dem Anteil der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung und/oder anderen Komponenten einer bestimmten Zusammensetzung und dem Anteil der gewünschten Regulierung, z. B. angesichts des Grades der Hautalterung, die bei der Person vorliegt, und der Geschwindigkeit der weiteren Hautalterung.

**[0062]** In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Zusammensetzung chronisch auf die Haut aufgebracht. Mit "chronische topische Aufbringung" ist eine ständige topische Aufbringung der Zusammensetzung über einen längeren Zeitraum während der Lebenszeit der Person, vorzugsweise über einen Zeitraum von mindestens etwa einer Woche, stärker bevorzugt über einen Zeitraum von mindestens etwa einem Monat, noch stärker bevorzugt über mindestens etwa drei Monate, noch stärker bevorzugt über mindestens etwa sechs Monate, und gar noch stärker bevorzugt über mindestens etwa ein Jahr gemeint. Während die Vorteile nach verschiedenen maximalen Anwendungszeiträumen erhalten werden können (z. B. nach fünf, zehn oder zwanzig Jahren) ist es bevorzugt, dass die chronische Aufbringung während der gesamten Lebensdauer der Person andauert. Typischerweise würden sich Anwendungen in der Größenordnung von etwa einmal pro Tag über solche längeren Zeiträume hinweg bewegen, allerdings können die Aufbringungsraten von etwa einmal pro Woche bis zu etwa dreimal pro Tag oder mehr schwanken.

**[0063]** Ein weiterer Bereich von Mengen der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kann für die Vorkehrung eines Vorteils bezüglich des Hautaussehens und/oder -anfühlens angewandt werden. Die Mengen der vorliegenden Zusammensetzungen, die typischerweise pro Anwendung aufgebracht werden, betragen, in mg Zusammensetzung/cm<sup>2</sup> Haut, etwa 0,1 mg/cm<sup>2</sup> bis etwa 10 mg/cm<sup>2</sup>. Eine besonders nützliche Aufbringungs-

menge ist etwa 2 mg/cm<sup>2</sup>.

**[0064]** Die Regulierung des Hautzustands wird vorzugsweise durch Aufbringen einer Zusammensetzung in der Form einer/eines Hautlotion, Creme, Gels, Emulsion, Sprays, Konditionierers, Kosmetikums, Lippenstifts, Grundierung, Nagellacks oder dergleichen praktiziert, die auf der Haut verbleiben sollen für einen gewissen ästhetischen, prophylaktischen, therapeutischen oder anderen Nutzen (d. h. eine "verbleibende" Zusammensetzung). Nach dem Aufbringen der Zusammensetzung auf die Haut wird diese vorzugsweise während eines Zeitraums von mindestens etwa 15 Minuten, stärker bevorzugt von mindestens etwa 30 Minuten, noch stärker bevorzugt von mindestens etwa 1 Stunde, am meisten bevorzugt von mindestens mehreren Stunden, z. B. bis zu etwa 12 Stunden, auf der Haut belassen. Es kann jeder Teil des äußeren Bereichs des Gesichts, Haares und/oder der Nägel behandelt werden, z. B. Gesicht, Lippen, der Bereich unter den Augen, Augenlider, Kopfhaut, Nacken, Rumpf, Arme, Hände, Beine, Fingernägel, Zehennägel, Kopfhaut, Wimpern, Augenbrauen etc.

**[0065]** Eine weitere Methode, um eine kontinuierliche Exposition der Haut an zumindest eine Mindestmenge an Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung zu sichern, ist die Aufbringung der Verbindung mit Hilfe eines z. B. auf das Gesicht aufgelegten Pflasters. Eine solche Methode ist besonders nützlich für das Problem von Hautbereichen, die eine intensivere Behandlung erfordern. Das Pflaster kann verschließen bzw. abdecken, halbwegs verschließen oder nicht verschließen. Die Zusammensetzung der Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung kann in dem Pflaster enthalten sein oder vor dem Auflegen des Pflasters auf die Haut aufgelegt werden. Das Pflaster kann auch zusätzliche Wirkstoffe einschließen, wie chemische Initiatoren für exotherme Reaktionen, wie jene, die in der PCT-Anmeldung WO 9701313 von Burkett et al. beschrieben werden. Das Pflaster wird vorzugsweise über einen Zeitraum von mindestens etwa 15 Minuten, stärker bevorzugt mindestens etwa 30 Minuten, noch stärker bevorzugt mindestens etwa 1 Stunde, am meisten bevorzugt über Nacht als eine Art von Nachttherapie belassen.

#### Beispiele

**[0066]** Die folgenden Beispiele beschreiben und veranschaulichen weitere Ausführungsformen innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung. Die Beispiele dienen lediglich dem Zweck der Erläuterung und sind nicht als Einschränkungen der vorliegenden Erfindung auszulegen, da zahlreiche Abwandlungen davon möglich sind, ohne vom Geist und Umfang der Erfindung abzuweichen.

#### Beispiel 1

**[0067]** Eine Hautcreme wird durch herkömmliche Verfahren aus den folgenden Komponenten hergestellt.

	Bestandteil (CTFA-Name)	Gew.-%
PHASE A:	Wasser U.S.P.	55,31
	Dinatrium EDTA	0,13
	Methylparaben	0,25
	Glycerin	3,00
	2',4-Dihydroxychalkon	2,00
	Zinkcitrat	1,00
PHASE B:	Cetylalkohol	0,56
	Stearylalkohol	2,03
	Behenylalkohol	0,22
	Steareth-21 (Brij 721)	0,37
	Steareth-2 (Brij 72)	1,10
	Distearyldimoniumchlorid (Varisoft TA-100)	0,95
	Propylparaben	0,10
	Polypropylenglykol-15-stearylether (Arlamol E)	3,25
PHASE C	Polypropylenglykol-15-stearylether (Arlamol E)	2,17
	Titandioxid	0,75
PHASE D	Niacinamid	5,00
	Citronensäure	0,19
	Wasser U.S.P.	17,00
	50 % NaOH	0,94
PHASE E	Benzylalkohol	0,50
	Silikonfluid (DC Q2-1401; Cyclomethicon/Dimethiconol – 50/50-Mischung)	0,75
	Dimethicon 10 cst	1,00
	Polyethylen, Kügelchen geringer Dichte	1,00
PHASE F	Duftstoff	0,10
PHASE G	50 % NaOH	0,33

**[0068]** Die A-Phase-Komponenten werden mit einem geeigneten Mischer (z. B. Tekmar, Modell RW20DZM) vermischt und erwärmt unter Umrühren auf eine Temperatur von 70–60°C. Getrennt werden die B-Phase-Komponenten mit einem geeigneten Mischer vermischt und erwärmt unter Mischen, um die Komponenten zu schmelzen. Getrennt werden die C-Phase-Komponenten vermischt und gemahlen, um eine annehmbar gleichförmige Mischung zu erhalten (z. B. mit Hilfe einer Tekmar T50-Mühle).

**[0069]** Die C-Phase-Mischung wird der B-Phase-Mischung zugegeben und vermischt. Danach wird die erhaltene Mischung der A-Phase-Mischung unter Mischen zugegeben, mit einem kalten Wasserbad gekühlt und gemahlen, danach wird das Rühren fortgesetzt. Die Kombination wird aus dem Bad unter anhaltendem Rühren entnommen, nachdem die Temperatur 40°C erreicht hat.

**[0070]** Getrennt werden die D-Phase-Komponenten durch Rühren vermischt, bis sie gelöst sind, danach werden diese der Kombination von A-C-Materialien hinzugefügt.

**[0071]** Getrennt werden die E-Phase-Komponenten durch Mischen vermischt, bis sie durchgehend gleichförmig sind, danach werden diese der Kombination der A-D-Materialien hinzugefügt. Der Duftstoff wird hinzuge-

geben und vermischt, danach die NaOH. Der pH-Wert wird bei Bedarf auf 5,5 eingestellt.

**[0072]** Die Zusammensetzung wird auf eine faltige, gealterte oder lichtgeschädigte Gesichtshaut einer Person mit einer Rate von 2 mg Zusammensetzung/cm<sup>2</sup> Haut einmal oder zweimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 3–6 Monaten aufgebracht, um feine Linien und Falten zu reduzieren und die Hautoberflächenstruktur zu verbessern.

**[0073]** Alternativ kann das 2',4-Dihydroxychalkon durch eine äquivalente Menge einer weiteren polycyclischen Verbindung (z. B. einem weiteren Chalkon, Flavanon, Isoflavon, Cumarin, Flavon, Chromon, Dicumarol, Chromanon, Chromanol, Triterpenoid (z. B. Betulinsäure), Sterol (z. B. Stigmasterol) oder Mischungen davon) ersetzt werden.

#### Beispiel 2

**[0074]** Eine Emulsion wird durch herkömmliche Verfahren aus den folgenden Komponenten hergestellt:

Bestandteil	Gew.-%
Silikonfluid (Dow Corning DC 345)	15,0
Silikon-Fluid (Dow Corning DC 3225C)	2,5
Silikon-Fluid (Goldschmidt Abil We09)	2,5
Wasser	66,4
Niacinamid	5,0
Unsubstituiertes Flavanon	5,0
Tetranatrium EDTA	0,1
Benzylalkohol	0,3
Methylparaben	0,2
Glycerin	3,0

**[0075]** Die Wasserphase wird in einem geeigneten Behälter gebildet, der mit dem Wasser wie folgt befüllt wird: Das Glycerin und danach Niacinamid wird dem Wasser unter Rühren hinzugegeben. Dieser Mischung wird unter Rühren das in dem Benzylalkohol gelöste Methylparaben zugegeben. Dieser Mischung wird unter Rühren die EDTA zugegeben.

**[0076]** Die Silikonphase wird in einem eigenen geeigneten Behälter durch Hinzugeben und Verrühren der Silikonfluide und des unsubstituierten Flavanons gebildet.

**[0077]** Die Wasserphase wird der Silikonphase langsam unter Rühren hinzugegeben zur Bildung der Emulsion.

**[0078]** Die erhaltene Zusammensetzung wird auf eine faltige, gealterte oder lichtgeschädigte Gesichtshaut einer Person mit einer Rate von 2 mg Zusammensetzung/cm<sup>2</sup> Haut einmal oder zweimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 3–6 Monaten aufgebracht, um feine Linien und Falten zu reduzieren und die Hautoberflächenstruktur zu verbessern.

**[0079]** Alternativ kann das unsubstituierte Flavanon durch eine äquivalente Menge einer weiteren polycyclischen Verbindung (z. B. Chalkon, einem weiteren Flavanon, Isoflavon, Cumarin, Flavon, Chromon, Dicumarol, Chromanon, Chromanol, Triterpenoid (z. B. Betulinsäure), Sterol (z. B. Stigmasterol) oder Mischungen davon) ersetzt werden.

#### Beispiel 3

**[0080]** Eine Hautcreme wird durch herkömmliche Verfahren aus den folgenden Komponenten hergestellt.

	Bestandteil (CTFA-Name)	Gew.-%
PHASE A:	Wasser U.S.P.	63,46
	Dinatrium EDTA	0,15
	Glycerin	5
	Boswellinsäure	0,5
PHASE B:	Cetylhydroxyethylcellulose	0,15
	Methylparaben	0,25
PHASE C	Cetylalkohol	0,5
	Stearylalkohol	0,5
	Behenylalkohol	0,5
	Cetylricinoleat	3
	Steareth-2 (Brij 72)	1,05
	Distearyldimoniumchlorid (Varisoft TA-100)	0,25
	Propylparaben	0,10
	Myristylmyristat	1,5
	Caprylsäure/Capritrylglyceride	1,5
	Mineralöl	2
	Fettsäureester von Zucker*	1
	Polypropylenglykol-15-stearylether (Arlamol E)	1,05

PHASE D	Dimethicon 10 cst (Dow Corning)	2
PHASE E	Niacinamid	5
	Wasser U.S.P.	10
PHASE F	Benzylalkohol	0,5
PHASE G	50 % NaOH	0,04

\*Ein C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>-Monoester oder -Polyester von Zuckern und ein oder mehrere Carbonsäureeinheiten wie hierin beschrieben, vorzugsweise ein Saccharosepolyester, bei welchem der Veresterungsgrad 7–8 beträgt und bei welchem die Fettsäureeinheiten C<sub>18</sub>-mono- und/oder diungesättigte und Behensäuren sind, in einem Moivverhältnis von ungesättigten Bestandteilen : Behensäure von 1 : 7 bis 3 : 5, stärker bevorzugt der Octaester von Saccharose, in welchem es etwa 7 Behenfettsäureeinheiten und etwa 1 Oleinsäureeinheit in dem Molekül gibt, z. B. Saccharoseester von Baumwollsaamenölfettsäuren.

**[0081]** Die A-Phase-Komponenten werden mit einem geeigneten Mischer (z. B. Tekmar, Modell RW20DZM) vermischt und erwärmt unter Umrühren auf eine Temperatur von 70–80°C. Die Cetylhydroxyethylcellulose und Methylparaben werden unter Mischen bei etwa 70–80°C zugegeben, um die Komponenten zu schmelzen. Getrennt werden die C-Phase-Komponenten vermischt und gemahlen, um eine annehmbar gleichmäßige Mischung zu erhalten (z. B. mit Hilfe einer Tekmar T50-Mühle).

**[0082]** Die C-Phase-Mischung wird der obenstehenden Mischung zugegeben und vermischt. Die Kombination wird aus dem Bad unter weiterem Rühren entnommen, nachdem die Temperatur etwa 45°C erreicht hat. Das Dimethicon wird hinzugefügt und vermischt.

**[0083]** Getrennt werden die E-Phase-Komponenten durch Mischen vermengt, bis sie durchgehend gleichförmig sind, danach werden diese der obenstehenden Mischung hinzugefügt. Der Benzylalkohol wird hinzugegeben und hineingemischt, danach das NaOH. Der pH-Wert wird bei Bedarf auf 7 eingestellt.

**[0084]** Die Zusammensetzung wird auf eine faltige, gealterte oder lichtgeschädigte Gesichtshaut einer Per-

son mit einer Rate von 2 mg Zusammensetzung/cm<sup>2</sup> Haut einmal oder zweimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 3–6 Monaten aufgebracht, um feine Linien und Falten zu reduzieren und die Hautoberflächenstruktur zu verbessern.

**[0085]** Alternativ kann die Boswellinsäure durch eine äquivalente Menge einer weiteren polycyclischen Verbindung (z. B. Chalkon, Flavanon, Isoflavon, Cumarin, Flavon, Chromon, Dicumarol, Chromanon, Chromanol, ein weiteres Triterpenoid (z. B. Betulinsäure), Sterol (z. B. Stigmasterol) oder Mischungen davon) ersetzt werden.

#### Beispiel 4

**[0086]** Eine Hautcreme wird durch herkömmliche Verfahren aus den folgenden Komponenten hergestellt.

	Komponente	Gew.-%
PHASE A:	Benzylalkohol	0,30
	Methyl-p-hydroxybenzoat (a.k.a. Methylparaben)	0,20
	Ethanol	3,00
PHASE B	Wasser	59,60-60,35
	Dinatrium EDTA	0,50
	Glycerol	10,00
	Hexylenglykol	2,00
	Niacinamid	2,00
	Triethanolamin	0,05
	Butyliertes Hydroxytoluol	0,10
PHASE C	Dow Corning 345 Fluid	12,50
	Abil WE-09	2,50
	Dow Corning -3225C	2,50
	Petrolatum	1,50
	Stigmastanol	1,00
	Retinol (10 % in Sojabohnenöl)	0,75-1,50
	Fettsäureester von Zucker*	1,00

\*Siehe Beispiel 3

**[0087]** Die A-Phase-Komponenten werden mit einem geeigneten Mischer (z. B. Tekmar, Modell RW20DZM) vermischt. Die B-Phase-Komponenten werden mit einem geeigneten Mischer in die A-Phase eingemischt. Getrennt werden die C-Phase-Komponenten bis zur Gleichförmigkeit gemischt. Die C-Phase-Mischung wird zu der A/B-Phasenmischung gegeben, es wird bis zur Gleichförmigkeit vermischt und emulgiert und danach gemahlen, um eine annehmbar gleichmäßige Mischung zu erhalten (z. B. mit Hilfe einer Tekmar T50-Mühle).

**[0088]** Die Zusammensetzung wird auf eine faltige, intrinsisch gealterte oder lichtgeschädigte Gesichtshaut einer Person mit einer Rate von 2 mg Zusammensetzung/cm<sup>2</sup> Haut einmal oder zweimal täglich über einen Zeitraum von mindestens 3–6 Monaten aufgebracht, um die Hautoberflächenstruktur zu verbessern, einschließlich des Reduzierens feiner Linien und Falten.

**[0089]** Eine alternative Hautcreme mit verminderten Retinol-Anteilen kann in derselben Weise aus den obenstehenden Komponenten hergestellt werden, wobei das Retinol in einer Menge von 0,025% (0,25% von 10%igem Retinol in Sojabohnenöl), bei Bedarf auf 100% mit Wasser, zugegeben wird, wobei die Mengen der anderen Komponenten wie aufgeführt sind.

**[0090]** Alternativ kann das Stigmastanol durch eine äquivalente Menge einer weiteren polycyclischen Verbin-

dung (z. B. Chalkon, Flavanon, Isoflavon, Cumarin, Flavon, Chromon, Dicumarol, Chromanon, Chromanol, Triterpenoid (z. B. Betulinsäure), ein weiteres Sterol (z. B. Stigmasterol) oder Mischungen davon) ersetzt werden.

### Patentansprüche

#### 1. Topische Zusammensetzung, umfassend:

- (a) eine sichere und wirksame Menge einer Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung;
- (b) eine sichere und wirksame Menge einer polycyclischen Verbindung, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus:
  - (i) Flavanonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Flavanonen, monosubstituierten Flavanonen und Mischungen hiervon;
  - (ii) Chalkonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Chalkonen, monosubstituierten Chalkonen, disubstituierten Chalkonen, trisubstituierten Chalkonen und Mischungen hiervon;
  - (iii) Flavonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Flavonen, monosubstituierten Flavonen, disubstituierten Flavonen und Mischungen hiervon;
  - (iv) einem oder mehreren Isoflavonen;
  - (v) Cumarinen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Cumarinen, monosubstituierten Cumarinen, disubstituierten Cumarinen und Mischungen hiervon;
  - (vi) Chromonen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten Chromonen, monosubstituierten Chromonen, disubstituierten Chromonen und Mischungen hiervon;
  - (vii) einem oder mehreren Dicumarolen;
  - (viii) einem oder mehreren Chromanonen;
  - (ix) einem oder mehreren Chromanolen; und
  - (x) Sterolen, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Stigmasterol, Stigmastanol, Brassicasterol, Campesterol und Mischungen hiervon;
  - (xi) Triterpenoiden, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Betulinsäure, Boswellinsäure und Mischungen hiervon; und
  - (x) Mischungen hiervon;
- und
- (c) einen dermatologisch annehmbaren Träger für die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung und die polycyclische Verbindung.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung aus Niacinamid, Derivaten von Niacinamid, nicht-vasodilatatorischen Estern von Nikotinsäure und Mischungen hiervon gewählt ist.

3. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung aus Niacinamid, Tocopherolnicotinat und Mischungen hiervon gewählt ist.

4. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Vitamin B<sub>3</sub>-Verbindung Niacinamid ist.

5. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die polycyclische Verbindung aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus Flavanonen, Chalkonen oder Mischungen hiervon.

6. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die polycyclische Verbindung aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus unsubstituiertem Flavanon, unsubstituiertem Chalkon oder einer Mischung hiervon.

7. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Zusammensetzung weiterhin einen zusätzlichen Haut-Wirkstoff umfasst, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxysäuren, Abschilferungsmitteln, Sonnenschutzmitteln, Antioxidantien, Retinoiden, Feuchthaltemitteln und Mischungen hiervon.

8. Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Hydroxysäure Salicylsäure ist; das Abschilferungsmittel aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus zwitterionischen Tensiden und Mischungen hiervon; der Sonnenblocker aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus Zinkoxid, Titandioxid und Mischungen hiervon; das Sonnenschutzmittel aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus 2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat, 4,4'-t-Butylmethoxydibenzoylmethan, Phenylbenzimidazolsulfonsäure, Octocrylen und Mischungen hiervon; das Antioxidationsmittel aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus Tocopherol, Estern hiervon und Mischungen hiervon; das Feuchthaltemittel aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus Gly-



cerin, Harnstoff, Guanidin, Petrolatum, Panthenol, Fettsäureestern von Polyolen und Zuckern und Mischungen hiervon; und das Retinoid aus der Gruppe gewählt ist, bestehend aus Retinol, Retinylacetat, Retinylpropionat und Mischungen hiervon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen